FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE N° 122

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Sonia POUSSOT

née le 10 Octobre 1938 à Paris 12°

Présentée et soutenue publiquement le :

DIAGNOSTIC DES TUMEURS PULMONAIRES PAR RECHERCHE DE LA FLUORESCENCE DANS L'EXPECTORATION APRES ABSORPTION DE TETRACYCLINE.

Président : Monsieur R. KOURILSKY, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Sonia POUSSOT

née le 10 Octobre 1938 à Paris 12°

Présentée et soutenue publiquement le :

DIAGNOSTIC DES TUMEURS PULMONAIRES PAR RECHERCHE DE LA FLUORESCENCE DANS L'EXPECTORATION APRES ABSORPTION DE TETRACYCLINE .

Président : Monsieur R. KOURILSKY, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

ANNEE 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bullard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Gaillard (H.), Gaudart D'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie medicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIER (P.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J. L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
	Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
- - (Cochin)		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique		JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		N...

b) Professeurs à titre personnel

MM.

drologie et climatologie	GIBERTON (A.)
ladies infectieuses	BASTON (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
édecine	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
o-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
eumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
umatologie	DELBARRE (F.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J. P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	CERBONNET (G.)
	CHATELIN (C. L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J. J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
athologie chirurgicale	GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J. N.)
	MERCADIER (M.)
	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
athologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	BERTAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
	LOEPER (J.) Pr. s. ch.
athologie expérimentale	MAURICE (J.)
	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J. R.)
	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANAIRE (M.)
	BEAUMONT (J. L.)
	BERNIER (J. J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
athologie médicale	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRETIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ETIENNE (J. P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	FUNCK-BRENTANO (J. L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
Pathologie médicale (suite)	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAULT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)
	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
Pédiatrie - Puériculture	MALLET (R.)
	MANDE (R.)
	MINKOWSKY (A.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
	RIBIERE (M.)
	ROSSIER (A.)
	VIALATTE (J.)
	BOISSIER (J.)
Pharmacologie	LECHAT (P.)
	BARRES (G.)
	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
Physiologie	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
	SCHERRER (J.) pr. s. ch.
	VASSEUR (B.)
	CHANTEUR (J.)
	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
Physique médicale	MILHAUD (G.)
	PAGES (J. Cl.)
	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J. C.) pr. s. ch.
	TUBIANA (M.) m. conf.
	DECROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
Pneumo phtisiologie	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
	SORS (Ch.)
	DENICKER (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
	FLAVIGNY (H.)
	DUBOST (J.)
Radiologie médicale	LEFEBVRE (J.)
	MICHEL (J. R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)

	MM.
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie	CABROL COUINAUD GILLOT (C.) HUREAU (J.) GAUTHIER-VILLARS (Melle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (CH.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J. P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch. BOIRON (M.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P. -Y.) CIVATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf.
Embryologie	LEDOUX-LEBARD (G.) ROUX (CH.) BESSIS (M.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (MmeL.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.)
Maladies métaboliques	RAPIN (M.) ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	HADENGUE (A.) ALBAHARY (C.)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B.) CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J. -Cl.)
Neuro-Psychiatrie	LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.)
Obstétrique	MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.) AUVERT (Mme B.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.) DUPARC (J.) MAURER (P.)
Orthopédie	MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.) GOLVAN (Y.)
Parasitologie	HO THI SANG (Melle) LAPIERRE (J.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J. M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) GRASSET (J.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546023_0025

A mes Parents,

A mes Amis, en particulier

le Docteur A. GROSS

le Docteur J. VALTY

A Monsieur le Professeur R. KOURILSKY

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Chef de Service à l'Hôpital Saint-Antoine

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse, qui nous a accordé son enseignement permettant ainsi notre formation médicale et humaine, à qui nous demandons de bien vouloir accepter l'hommage respectueux de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Max FOURESTIER

Chef de Service à l'Hôpital de Nanterre

qui nous a accepté comme interne dans son service, qui nous a initié à l'endoscopie .

Que cette thèse soit le gage de notre fidèle collaboration.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de Paris :

Docteur P. Gérard MARCHANT

Docteur P. UHRY

Professeur Raoul KOURILSKY

Docteur I. DECROIX

Docteur R. PIERON

Professeur R. ANDRE

Docteur B. DREYFUS

Docteur G. DUHAMEL

Docteur P. V. MORAX

A Madame KOURILSKY

Qui nous a toujours témoigné sa bienveillance. Que cette thèse soit l'occasion de lui exprimer notre profonde admiration et nos remerciements.

A Monsieur le Docteur Cl. DESMAY

avec toute notre gratitude pour l'aide précieuse qu'il nous a apporté à la réalisation de cette thèse.

INTRODUCTION

Le test de fluorescence aux tétracyclines est surtout connu par son application au diagnostic des tumeurs malignes de l'estomac. En fait, depuis sa découverte en 1957, ses applications ont été très diverses, mais peu de travaux ont précisé l'intérêt de cette méthode dans le diagnostic souvent difficile des carcinomes bronchopulmonaires.

oOo

- II -

LES BASES DU TEST

RALL, LOO, LANE et KELLY (36) en 1957 expérimentent cliniquement un antagoniste de la Riboflacine : le sodium - 6 - 7 diméthyl 9 éthyl - isoalloxazine succinate, (U 6 538) dont une des propriétés physiques est de donner dans l'ultra-violet une fluorescence jaune. Un des malades en expérimentation décède d'un cancer du sein, et des fragments de la tumeur observée dans l'ultra-violet présentent une multitude de petits foyers fluorescents dans le jaune. Cette constatation est à l'origine de recherches cliniques et expérimentales extensives, afin de déterminer le rôle joué par le U 6 538 dans l'apparition de cette fluorescence particulière.

- Mais les tumeurs malignes, d'autres malades présentent parfois dette fluorescence, qu'ils aient reçu ou non du U 6 538 et assez inconstamment sous U 6 538

- L'administration de ce produit à la souris porteuse du sarcome 37 donne non seulement à la tumeur, mais à tous les tissus, une fluorescence jaune dans les 4 à 8 heures qui suivent, pour disparaître au bout de 12 heures tant dans la tumeur que dans les autres tissus. Le U 6 538 ne semble donc pas responsable du phénomène initialement observé, un autre produit fluorescent reçu par ces malades est recherché et l'on suspecte la tétracycline qui elle aussi donne en solution et dans les tissus une fluorescence jaune comme l'ont établi les travaux de BOTTIGER (6).

- La tétracycline administrée à des souris porteuses du sarcome 37 rend fluorescent le tissu tumoral.

- Cette fluorescence est persistante jusqu'au décès de l'animal 2 à 3 semaines plus tard.

- La tumeur partage cette propriété avec l'os et les dents à l'exclusion de tout autre tissu.

Après administration intra-péritonéale de 2 mg de tétracycline à la souris les auteurs observent :

- dans les six premières heures : une fluorescence de tous les tissus excepté du cerveau,

- à la 24ème heure : le foie, l'intestin, les reins sont encore fluorescents.

- après la 36ème heure : seul le tissu tumoral, les os et les dents le demeurent et le restent jusqu'au décès de l'animal.

Cette localisation élective de la fluorescence est paradoxale, car la tétracycline se distribue largement dans tout l'organisme, dont elle est rapidement éliminée par le foie, l'intestin et le rein. Les tissus tumoraux, les dents et l'os ont donc la propriété de stocker la tétracycline, et d'une façon plus générale, les cyclines, car des résultats identiques sont obtenus non seulement avec la tétracycline, mais aussi la chlortétracycline, l'oxytétracycline et la diméthylchlortétracycline.

- la fluorescence du tissu tumoral n'est habituellement pas homogène mais distribuée en une multitude de petits foyers qui constellent la surface de section de la tumeur, et disparaît dans les aires nécrotico-hémorragiques.

- l'apparition de la fluorescence est indépendante de la voie d'administration (orale ou parentérale), mais influencée par la dose totale de cycline, l'âge de la tumeur et son type.

Pour une dose totale de 0,5 mg souris de tétracycline, la fluorescence apparaît 2 fois sur 6 tumeurs, 6 fois sur 12 pour 1 mg, 17 fois sur 18 pour 2 mg, et 12 fois sur 12 pour 12 mg, que la dose totale soit administrée en une seule fois, ou en dose fractionnée sur plusieurs jours, les résultats sont les mêmes.

Si la dose de cycline est administrée avant le 5ème jour de la tumeur expérimantele (sarcome 37), la fluorescence n'est observée qu'une seule fois sur 8 tumeurs, 6 fois sur 7 avant le 6ème jour, 10 fois sur 10 après le 10ème jour.

RALL et C° ont obtenu la fluorescence dans 14 des 19 tumeurs expérimentales de la souris :

- sarcome 37
- sarcome 180
- ostéosarcome
- le sarcome de VOSHIDA
- carcinome 2 de KREBS
- carcinome d'EHRLICH
- carcinome de BARRET
- les hépatomes 129 P - 134 - 7 974
- les lymphomes 4 et 2
- les leucémies P 288 et P 388 n'ont pas montré de fluorescence.
- le lymphome 1
- les leucémies 2 416 et 1 210
- le mélanome de HARDING PASSEY
- le CLOUDMAN melanoma S 91

Ainsi, la plupart des tumeurs expérimentales de la souris sont fluorescentes après cycline, mais cette propriétés n'est pas spécifique aux tissus tumoraux qui partagent cette propriété avec le tissu osseux et dentaire. RALL et MILCH (33) dans un second travail expérimental sur la souris montrent la constance de la localisation osseuse, se traduisant par une fluorescence siégeant essentiellement au niveau des épiphyses fertiles et du germe dentaire. Comme dans les tumeurs, la fluorescence persiste longtemps et apparaît pour un certain seuil de cycline quelles que soient la voie et la modalité d'administration.

Ainsi, tous les tissus normaux sont susceptibles de devenir fluorescents après administration de cycline, mais ils perdent cette propriété en 12 à 24 heure Seul le germe dentaire et les épiphyses fertiles des os gardent une fluorescence persistante comme les tumeurs malignes. Le caractère commun de ces tissus normaux et pathologiques est d'être des tissus jeunes en prolifération cellulaire active. Comme la prolifération cellulaire est le signe essentiel des tumeurs malignes, RALL et C° pensent que ce test peut, tout en n'étant pas spécifique, aider au diagnostic des cancers.

oOo

REVUE DE LA LITTERATURE

Le travail de RALL et C° constitue le point de départ d'une série de recherches biologiques et cliniques s'efforçant de préciser les modalités de la fluorescence, son intérêt et ses applications cliniques.

1 - INTERET CLINIQUE

Mc LEAY (25, 26, 27, 28), VASSAR (41), AKERMAN (2), CABRERA (8) PHILLIPS (35), montrent par des observations autopsiques, per opératoires et post-opératoires sur les pièces de résection qu'un grand nombre de tumeurs malignes comprenant des carcinomes, adénocarcinomes et sarcomes de sièges variés acquièrent après cycline une fluorescence particulière.

- Cette fluorescence n'existe jamais spontanément Mc. LEAY étudiant 1000 specimens de tissus normaux et 42 carcinomes non préparés par les tétracyclines n'observe qu'une autofluorescence bien différente de la fluorescence qui caractérise les cancers après cycline.

- les cyclines rendent fluorescentes :

. 11 tumeurs malignes sur 11 de Mc. LEAY
. 9 tumeurs malignes sur 9 de VASSAR
. 10 tumeurs malignes sur 11 de CABRERA
. 23 tumeurs malignes sur 35 de PHILLIPS

. 53 tumeurs malignes sur 66

Pour AKERMAN, si les tumeurs malignes deviennent souvent fluorescentes après cycline, certaines ne le deviennent pas, et il n'existe aucune relation entre l'existence de la fluorescence, le type histologique de la tumeur, son siège, le temps d'administration de la cycline et sa voie d'introduction.

Les cancers métastatiques ont aussi un comportement variable.

Certaines métastases sont fluorescentes, d'autres pas, une localisation surtout semble faire perdre aux métastases cette propriété, ce sont les localisations ganglionnaires. Ce fait initialement souligné par Mc. LEAY a ensuite été maintes fois confirmé.

- si la fluorescence apparaît pour certains auteurs un bon argument de malignité, elle n'est cependant pas spécifique au cancer et peut se voir dans des lésions non néoplasiques.

- Mc LEAY l'observe dans 4 ostéomyélites et 3 pseudarthroses,

- AKERMAN dans des lésions nécrotiques et inflammatoires : cytostéatonécrose pancréatique, diverticulose colique, pyonéphrose, calculs biliaires.

- VASSAR la met en évidence dans 5 ulcérations non néoplasiques de la peau, Ces faits ont d'ailleurs reçu une confirmation expérimentale.

- HAKKINEN et HARTIALA (21) l'observent dans les ulcères digestifs provoqués par le cincophène et l'alcool chez le chien.

- MALEK et C° (32) l'obtiennent dans les premiers stades de la cicatrisation des incisions cutanées chez le rat, dans la réparation des fractures osseuses, dans les granulomes inflammatoires provoqués par un corps étranger, dans diverses altérations pathologiques du parenchyme rénal et dans les aires d'infarcissement myocardique provoqué chez le chien.

- VASSAR et C° dans 20 ulcères ou abcès cutanés provoqués chez le rat par application d'acide chlorhydrique, inclusion de matériel non résorbable ou inoculation intra-dermique de suspension microbienne. Dans ces lésions expérimentales, la fluorescence siège le plus souvent dans les histiocytes et les débris nécrotiques.

2 - MODALITES

Dans les tissus tumoraux, la fluorescence est toujours irrégulièrement répartie, habituellement distribuée en petits foyers ponctiformes parfois peu nombreux, ailleurs multiples et confluents. Notre expérience ne fait que confirmer les observations rapportées par tous les auteurs : la population cellulai-

re d'une même tumeur a un comportement inégal dans ce phénomène.

- microscopiquement, il est rare que la fluorescence porte sur le stroma tumoral, elle imprègne inégalement les éléments cellulaires de la prolifération. Son siège est cytoplasmique, lui communiquant une brillance diffuse, sur laquelle se détache l'ombre du noyau. L'observation microscopique de la fluorescence ne peut se faire que sur des pièces coupées en congélation et non colorées car les fixateurs, en particulier formolés et les colorants histologiques font disparaître la fluorescence.

- la fluorescence dans les tissus tumoraux lorsqu'elle existe est intense, or les solutions aqueuse de cycline présentent dans l'ultra-violet une fluorescence faible en milieu neutre, même en solution concentrée. Elle est encore atténuée en milieu acide par contre elle est exagérée en milieu alcalin. Les solutions de :

. tétracycline donnent une fluorescence jaune d'or,

. oxytétracycline donnent une fluorescence jaune vert

. chlortétracycline donnent une fluorescence bleutée,

Ces fluorescences faciles à discriminer l'une de l'autre dans les solutions deviennent assez identiques dans les tissus tumoraux. Ce contraste entre la faible fluorescence des cyclines en solution et leur intensité dans les tissus laisse penser qu'elle trouve dans le milieu cellulaire des conditions qui exaltent leur fluorescence, mais ces conditions sont encore assez mal précisées et ne semblent pas pouvoir être réalisées également par tous les éléments cellulaires d'une même tumeur.

- Pour PHILLIPS, la fluorescence est d'autant plus intense que la tumeur est plus immature, et dans une tumeur donnée l'intensité de la fluorescence est élevée dans les régions les plus cellulaires et de croissance active, nulle dans les aires de nécrose. Les réticulosarcomes sont plus fluorescents que les adénocarcinomes, eux mêmes plus fluorescents que les carcinomes. Inversement, pour AKERMAN les tumeurs nécrotiques sont habituellement les plus fluorescentes, et l'hépatome de NOVIKOFF que cet auteur a provoqué chez l'animal est assez rarement fluorescent après tétracycline, or cet hépatome se caractérise par sa grande callularité, sa croissance rapide et la faible incidence de la né-

crose. Ce qui nous a frappé par sa répétition dans nos observations, c'est que certaines régions tumorales très fluorescentes et marquées lors de l'examen en lumière ultra-violette apparaissaient morphologiquement identiques après coloration, à d'autres régions tumorales où la fluorescence n'existait pas. La fluorescence nous a semblé refleter un aspect moins morphologique que fonctionnel des éléments callulaires.

- Mc LEAY a précisé que l'intensité de la fluorescence est proportionnelle à la quantité de cycline fixée par le tissu tumoral. L'accumulation de cycline à son niveau peut être considérable comme l'ont montré divers travaux, et semble être due moins à une avidité particulière de ces tissus qu'à un défaut d'élimination. C'est cette rétention de cycline qui caractérise le comportement cellulaire des tissus tumoraux comme l'avaient souligné déjà RALL et ses C°. Différentes hypothèses ont été envisagées pour expliquer ce défaut d'élimination :

- participation des cyclines au métabolisme cellulaire dans certaines conditions.

- formation d'un complexe non mobilisable sous l'influence de facteurs biologiques locaux.

LACKO, KORINEK et C° (24), est montré que la chlortétracycline se combinait en présence de calcium aux lipoprotéines sériques pour former un complexe insoluble.

LOO, TITUS, RALL (31) ont établi que le substrat de la fluorescence était un complexe de tétracycline avec un polypeptide. La nature chimique du polypeptide n'a pu être précisée, et dans ce complexe la tétracycline conserve son activité anti-bactérienne. Ce complexe est stable, il garde sa fluorescence après extraction cellulaire, il résiste aux acides qui atténuent sa fluorescence et aux alcalins qui l'exagèrent. Ces faits permettent de comprendre pourquoi la fluorescence peut persister dans des aires tumorales nécrotiques : le support cellulaire ne lui étant pas indispensable.

3 - LES APPLICATIONS CLINIQUES

Mc LEAY a propos de quelques cas pensait que ce test de la fluorescence pouvait aider au diagnostic per opératoire de malignité et permettre de préciser les limites de résection selon l'extension de la tumeur, et faciliter la recherche des métastases. Cette idée a été reprise par plusieurs auteurs mais les tumeurs superficielles perdent leur fluorescence lorsqu'elles sont recouvertes par quelques couches de cellules normales (capsule, séreuse...). Les métastases sont habituellement trop profondes, incluses dans un tissu qui masque leur fluorescence. Celle-ci apparaît bien sur les tranches de section mais elle est inconstante et ne peut se substituer à l'histologie. Les tissus péritumoraux sont souvent fluorescents sans être néoplasiques. Finalement, cette méthode n'a pas donné les résultats escomptés et semble avoir été abandonnée. Nous avons utilisé cette technique dans quelques vérifications nécropsiques mais elle ne nous a jamais convaincus de son intérêt.

VILLET et C° (43) viennent récemment d'appliquer cette propriété de "fluorescence macroscopique des tumeurs malignes" au dépistage cystoscopique des cancers vésicaux. Après avoir préparé leur malade par 250 mg de tétracycline 4 fois par jour pendant 2 à 6 jours, les auteurs font 12 à 24 heures après arrêt de la drogue une cystoscopie en lumière normale et en ultra-violet. Ils étudient ainsi 21 carcinomes. 17 d'entre eux sont évidents en cystoscopie normale et en ultra-violet, 13 sont fluorescents, 2 le sont peu, et 2 pas du tout. Dans 4 vessies, la muqueuse paraît normale en cystoscopie habituelle, mais en ultra violet elle présente des zones fluorescentes dont la biopsie montre à l'examen histologique soit un carcinome in situ, soit un microcarcinome invasif. Des biopsies dirigées par les plages de fluorescence dans les dix-septièmes vessies montrent à l'examen histologique sur 7 prélèvements, 5 foyers néoplasiques qui étaient passés inaperçus en cystoscopie normale. Ce travail est le seul à notre connaissance à avoir expérimenté la méthode en endoscopie. Ses résultats sont surprenants puisqu'elle dépiste 9 foyers néoplasiques inaperçus par les méthodes habituelles. Si sa valeur se confirme, s'ouvre à

la fluorescence un champ d'investigation assez large dont pourrait bénéficier la bronchoscopie, la colposcopie et l'endoscopie digestive.

- LIPNIK (29) en 1963 modifie le test de la fluorescence des tétracyclines pour l'utiliser en pathologie cutanée et avoir un moyen de discrimination rapide entre lésions bénignes et malignes. Au lieu d'utiliser les cyclines par voie générale, ce qui nécessite toujours une imprégnation par la drogue variant entre 2 et 5 jours, il compose une solution aqueuse de dimethylchlortétracycline à 1 % et de cyanocobalamine (vitamine B 12) à 0,1 %. Cette solution appliquée par badigeonnage donne aux lésions cutanées quelle que soit leur nature, une fluorescence jaune verte dans l'ultra-violet. Si l'on applique sur ces lésions fluorescentes une seconde solution d'acide trichloracétique à 4,9 % la fluorescence disparaît instantanément dans les lésions bénignes, elle persiste dans les lésions malignes ou ne s'efface qu'assez lentement. Par ce procédé simple et rapide, l'auteur teste 266 lésions cutanées dont :

- 191 lésions bénignes où le test est 186 fois négatif et 5 fois faussement positif,

- 75 lésions malignes cancéreuses ou précancéreuses où le test est 68 fois positif et 7 fois faussement négatif.

Les faux positifs sont habituellement le fait de tumeurs bénignes traumatisées ou inflammées et VASSAR et C° ont montré expérimentalement la fréquence des réactions positives dans les ulcérations inflammatoires de la peau.

Les faux négatifs s'observent sur les tumeurs malignes non ulcérées et dans un mélanosarcome. La rapidité d'utilisation de ce test et sa fidélité dans le diagnostic des lésions malignes de la peau, en dépit de quelques erreurs dues le plus souvent à une inflammation, constituent selon LIPNIK un procédé intéressant. Ce n'est pas l'avis de BURROWS (7) qui reprenant cette technique dans 79 lésions cutanées obtient :

- sur 37 lésions bénignes 54 % de faux positifs,

- et sur 42 lésions malignes, 43 % de faux négatifs.

Pour cet auteur, un test valable doit associer à sa simplicité technique, reproductibilité et sensibilité, c'est-à-dire donner un pourcentage de faux négatif inférieur à 10 % et de faux positif inférieur à 5 %.

- L'application du test des tétracyclines la mieux connue car la plus étudiée est son utilisation au diagnostic du carcinome gastrique. GROSSMAN en 1959 (19) semble être le premier à avoir recherché la fluorescence sur les cellules malignes exfoliées par une tumeur gastrique dans le liquide de tubage gastrique.

- KLINGER et KATZ (23) en 1961, publient les résultats d'une étude de 58 malades préparés par 250 mg de tétracycline 3 fois par jour pendant 5 jours. Un lavage-tubage gastrique est fait le 7ème jour. Le liquide est neutralisé par une solution de bicarbonate de soude, centrifugé 10 minutes à 3000 tours/minutes et le culot étalé sur papier filtre WHATMAN observé en lumière ultra-violette après séchage : Sur 18 carcinomes gastriques confirmés, les auteurs observent sur les montages l'existence de ponctuations fluorescentes dans un jaune intense dans 17 cas, chez 41 sujets témoins la fluorescence n'est jamais observée.

- BERK et KANTOR (5) dans deux études rapportent leur expérience sur 103 malades préparés par la dimethylchlortetracycline à 150 mg 4 fois par jour pendant 5 jours, le lavage gastrique étant fait le 7ème jour. La fluorescence est positive 20 fois sur 22 tumeurs malignes (dont un lymphone malin) et 2 fois faussement positive sur 81 estomacs normaux ou porteur de lésions bénignes.

ETCHEVERIA, REYES et MATINES de HOYOS (46) ont deux faux positifs dans des ulcères gastriques, deux faux négatifs avec deux lymphomes malins, et 21 tests positifs sur 17 adénocarcinomes gastriques, 3 ulcères avec atypie histologique et une linite plastique.

- SHERMAN (40) sur 110 cas obtient : 16 fluorescences sur 17 adénocarcinomes, 2 faux positifs sur 29 lésions bénignes et pas de fluorescence chez 64 témoins.

Mais, à côté de ces résultats favorables, s'inscrivent des résultats moins satisfaisants :

SEGURA et MARTINEZ (46) ont 14 faux négatifs sur 28 adénocarcinomes et 2 faux positifs sur 14 ulcères.

ABERLE (1) sur 21 malades à 7 faux positifs sur 19 lésions bénignes dont 6 faux positifs sur 15 ulcères et 1 faux négatif sur 2 adénocarcinomes. Il trouve enfin une fluorescence positive chez 13 sujets sur 53 non préparés par les cyclines.

HAHN - PEDERSIN et C° (20) ont 4 faux négatifs sur 6 carcinomes et 7 faux positifs sur 18 ulcères bénins.

RUGVEGT et HOPE (cité par DUPUY) n'ont qu'un faux négatif sur 14 adénocarcinomes mais 5 faux positifs sur 11 tumeurs bénignes.

DUPUY (14) semble également avoir obtenu des résultats discordants.

FREUD et PAULO (17) ont comparé l'intérêt du test à la tétracycline avec cytologie du contenue gastrique.

Loin de vouloir démontrer l'infaillibilité de ce test, BERK et KANTOR puis SANDLOW et C° (37-38) rappellent que cette propriété de la tétracycline de devenir fluorescente n'a d'intérêt dans le dépistage des cancers qu'à certaines conditions, qui non respectées expliquent les statistiques contradictoires. Les malades ne doivent recevoir avant le test aucun aliment, aucune drogue pouvant entraîner une fluorescence jaune (comme les oeufs et la riboflavine). L'ingestion de produits laitiers ou de gels d'hydroxyde d'alumine peut entraîner de fausses réponses négatives car ces substances diminuent l'absorption de tétracycline. La dose totale de tétracycline doit dépasser 3,5 à 4 g. pour obtenir des résultats positifs. Dans le cadre de la recherche d'un cancer gastrique, l'intervalle entre la dernière dose de tétracycline et le lavage d'estomac est important. Normalement, l'organisme élimine la tétracycline en moins de 30 h., et un délai de 36 h. paraît suffisant mais la drogue peut persister parfois plus longtemps dans l'organisme et l'on diminue toujours les résultats faussement positifs en reculant le test. Le lavage de l'estomac doit être vigoureux et les spécimens conservés au froid pendant la durée du prélèvement. Les cellules

malignes en milieu acide sont peu fluorescents et les auteurs conseillent d'alcaliniser le prélèvement par le bicarbonate de soude à pH 8 ou 9. Après centrifugation, le produit du lavage gastrique étalé sur papier filtre doit être séché avant l'examen. Celui-ci sera pratiqué 24 à 36 h. plus tard, car l'expérience montre que la fluorescence de certains specimens s'accroît pendant ce délai. En appliquant rigoureusement ces principes techniques SANDLOW et C° qui préparent leurs malades par 500 mg de tétracycline 4 fois par jours pendant 2 jours obtiennent sur 205 malades :

- 53 fluorescences positives sur 55 cancers, soit 96 % de bons résultats et 4 % de faux négatifs.

- 3 faux positifs sur 75 ulcères, soit 96 % de bons résultats et 4 % de faux positifs.

- 4 faux positifs sur 75 estomacs normaux ou présentant des lésions bénignes (achlorydrie, hernies hiatales, tumeurs bénignes...), soit 93 % de bons résultats et 7 % de faux positifs.

Surtout ces auteurs ont étendu le principe de la méthode à l'examen :

- des épanchements pleuraux : sur 24 pleurésies dont la malignité de 12 a été démontrée par autopsie, la fluorescence est 12 fois positive : 100 % de bons résultats.

- des ascites : sur 24 épanchements péritonéaux dont 12 néoplasiques la fluorescence donne là encore 12 positivités et 100 % de bons résultats.

- des sécrétions duodéno-biliaires et pancréatiques. Sur 25 examens dont 7 sont faits chez des malades présentant un carcinome pancréatique certain, 7 fluorescences positives.

- des sécrétions bronchiques, deux cancers bronchiques donnent une positivité, une maladie pulmonaire non néoplasique ne montre pas de fluorescence des sécrétions.

Nous terminerons cette revue de la littérature en citant trois applications de ce test, dont nous n'avons pas pu prendre connaissance des résultats :

- aux diagnostics des cancers de l'oesophage par ATAY et SALEPCIOGU (3).

- des tumeurs du colon par CARTER et C° (9)
- à l'étude du sédiment urinaire par ESQUIVEL (15)
- et à l'étude des tumeurs intra-crâniennes par GONAZE (18)

A côté de ces recherches diagnostiques DUNN et C° (13) envisagent une application thérapeutique de cette propriété des tumeurs à concentrer les antibiotiques du groupe des tétracyclines en utilisant un iodure radio-actif de tétracycline. Cet iodure radio-actif fixé électivement par les tumeurs malignes pourrait permettre outre leur destruction, leur dépistage, mais ce travail préliminaire de 1960 semble être resté sans lendemain.

oOo

- IV -

APPLICATION AU DIAGNOSTIC DES CARCINOMES BRONCHO-PULMONAIRES

Peu de travaux ont précisé l'intérêt de cette méthode d'examen dans le diagnostic des carcinomes broncho-pulmonaires. YESNER en 1959 (45) semble être le premier à avoir envisagé son utilisation. Récemment, CHRETIEN et ROUSSEL (10) la considèrent comme une méthode susceptible d'apporter des résultats intéressants. Nous ne connaissons en dehors des 3 cas de SANDLOW et C° que les études de HIDUCHENKO (22) et de VERAN et C° (42) dont les résultats encourageants sont assez concordants.

Quant aux publications de SEVELIUS (39) et de PASTOR (34) elles ne portent que sur un petit nombre de cas et leurs résultats sont étonnamment divergents et manquent de nuance. L'un n'a que des échecs, l'autre que des succès.

Nous avons appliqué cette méthode à l'étude de 433 crachats recueillis chez 139 malades.

Ces 139 malades ont été mis aux tétracyclines sans autres discrimination que de présenter une expectoration en rapport avec une affection pulmonaire, maligne ou non, et les crachats nous ont été confiés sans aucune notion clinique.

I - METHODES

Les cyclines utilisées furent l'oxytétracycline et la tétracycline sous leurs différentes formes de spécialité : 131 malades ont pris des cyclines par voie buccale : 64 de l'oxytétracycline et 67 de la tétracycline selon un protocole

standardisé quel que soit le produit utilisé. Chaque malade a pris pendant 5 jours consécutifs 1 gramme par jour en 4 fois d'une cycline. Le premier crachat du réveil a été recueilli dans un récipient stérile, 3 jours de suite, les 5ème, 6ème et 7ème jour après le début d'administration des cyclines. Le prélèvement du 6ème jour survenant ainsi après un arrêt de la drogue de 12 h, et celui du 7ème jour après arrêt de 36 h. La notion de recueil des prélèvements dans un récipient stérile vient de la communication de PASTOR, nous n'en avons jamais bien compris l'intérêt et très vite devant la difficulté technique que cela posait nous avons utilisé des flacons propres mais non stériles.

8 malades ont reçu la tétracycline par voie parentérale, 3 en intramusculaire à raison de 250 mg/24 h. sous forme de transcycline et 5 reçurent la transcycline en perfusion intraveineuse à raison de 250 mg/24 h. Les 3 prélèvements de crachats ont été faits habituellement sous poursuite du traitement, l'état du malade n'en permettant pas l'arrêt.

Terramycine buccale	5 g en 5 jours	64
Tetracycline buccale	5 g en 5 jours	67
Transcycline I.M.	250 mg/24 h	3
Transcycline I.V.	250 mg/24 h.	5

2 - TECHNIQUE

- les crachats ont été étalés sur papier filtre WHATMAN n° 1, découpé en feuille 21 x 27 cm et observé après 24 h. de séchage, sous la lumière ultra-violette produite par la lampe de WOOD : MAZDA 125 W. MAW. Au début, nous avons observé nos montages frais ce qui est mal commode et inutile, car si la fluorescence peut apparaître immédiatement, elle est toujours bien plus belle et plus nette 24 ou 36 h. plus tard : ce phénomène a d'ailleurs été souligné par tous ceux qui se sont intéressés à cette technique.

- le séchage ne pose qu'un problème d'espace facilement résolu si l'on dispose d'un fil où suspendre les montages.

- un crachat muco-purulent compact et adhérent ne s'étale pas et encore moins si on le centrifuge à 3000 tours minutes pendant 10 minutes, il reste alors irrécupérablement collé au fond du tube de centrifugation. Très vite, il nous est apparu indispensable de fluidifier nos expectorations. Nous avons choisi pour homogénéiser nos crachats le liquide de RONCHESE. Cette option ne repose pas sur des concepts physico-chimiques particuliers, mais sur sa simplicité de préparation (alcool à 95 : 750 cc, eau distillée : 200 cc de lessive de soude : 50 cc) sa forte alcalinité et sa rapidité d'action sous un faible volume. L'adjonction d'une quantité sensiblement égale au volume du crachat, de liquide de RONCHESES transforme cette masse, plus ou moins compacte et inhomogène en une dizaine de minutes à la température ambiante, en un liquide sirupeux pouvant être étalé sans trop de difficulté, mais devenu inutilisable pour un examen histologique car toutes les structures cellulaires lorsqu'elles subistent sont très altérées. Cette lyse cellulaire ne semble pas modifier les résultats de la méthode. La fluorescence lorsqu'elle existe apparaît avec ou sans liquide de RONCHESE, et les travaux de TITUS et C° ont montré que le support de la fluorescence n'exigeait pas une intégrité cellulaire, et restait stable en milieu alcalin.

3 - LES ASPECTS DES MONTAGES

Les feuilles de papier WHATMAN observées en lumière ultra-violette apparaissent bleu nuit, colorées d'une façon homogène, parfois piquetées de quelques petites taches fluorescentes dans le vert jaune. Imprégnées de liquide de RONCHESE et observées après séchage, ces feuilles présentent souvent des éléments intensément fluorescents dans le bleu outre mer et disposés en petites ponctuations ou en filaments. Ces éléments semblent correspondre à des constituants particuliers du papier qui acquièrent une fluorescence sous le liquide de RONCHESE. Ces fluorescences bleu outre mer son faciles à distinguer d'autres ponctuations bleutées pâles dont la signification nous est mal connue; certaines sont manifestement dues à une souillure du papier de montage par des particules de détersifs divers utilisés pour le nettoyage des paillasses. La poudre OMO donne, par exemple, d'étonnantes ponctuations fluorescentes dans le bleu pâle.

Ces faits soulignent la nécessité de manipuler dans un milieu pas trop fréquenté afin de se mettre à l'abri d'éventuelles contaminations fluorescentes.

- les montages de crachats présentent des aspects variés.

Certains sont très pauvres : crachats salivaires ou séreux non purulents, et l'étalement ne modifie en rien l'aspect bleu nuit du papier WHATMAN sauf au niveau de sa périphérie où le contour de l'étalement se marque par un petit liseré blanchâtre.

- d'autres sont plus riches : le mucus donne des taches blanchâtres et mates, la purulence des plages ou des ponctuations jaunâtres mates qui ne retiennent guère l'attention. Il n'en est pas de même de certaines ponctuations ou de placards à contours souvent irréguliers qui fluorescent avec une belle intensité dans un bleu assez pâle mais très vif. Ces formationscorrespondent habituellement à des lambeaux d'épithéliums glandulaires desquamés, plus ou moins altérés, parfois en métaplasie malpighienne, leur présence traduit une desquamation cellulaire bronchique importante et s'observe fréquemment surtout dans les bronchopathies chroniques. Ces éléments ne traduisent pas autre chose que l'autofluorescence normale des tissus.

- Ne doivent être considérées comme caractéristiques du cancer que des ponctuations habituellement de très petite taille, à la limite de la visibilité, rarement plus grosses qu'une tête d'épingle, brillantes d'une façon intense dans un jaune d'or, comme une petite étoile sur le fond bleu nuit de la préparation. Elles donnent souvent l'impression de faire saillie sur le plan du papier, elles irradient une forte luminosité qui s'impose au regard. Ces granulations irradiant avec un éclat métallique jaune d'or ne prêtent pas à discussion, on n'hésite jamais devant ces granulations tant leur aspect est bien particulier. Elles sont parfois très nombreuses, ailleurs uniques et correspondent souvent à de petits placards de cellules néoplasiques. Si on observe surtout ces granulations dans l'expectoration des porteurs de carcinomes pulmonaires, elles ne sont cependant pas spécifiques d'une tumeur maligne, elles sont retrouvées également dans les crachats d'un petit nombre de pneumopathies infectieuses.

- A côté de ces granulations, il existe des "TACHES LUMINEUSES". Ces taches lumineuses ont habituellement la même petite taille que les granulations, elles sont jaunes et intensément lumineuses, mais elles ne brillent pas elles n'irradient pas, leur éclat est moins métallique. Elles donnent l'impression de n'être pas tout à fait une granulation, ce sont des granulations qui n'emportent pas la conviction, devant lesquelles on hésite. Une granulation devant laquelle on hésite doit être considérée comme une tache lumineuse dont la signification est bien différente. Il peut s'agir de placards de cellules malignes, mais plus souvent de lambeaux d'épithélium métaplasique, de débris nécrotiques, de paquets de macrophages et de polynucléaires. Ces taches lumineuses peuvent traduire un carcinome, mais surtout un processus nécrotique, bronchopulmonaire infectieux.

Ces taches lumineuses posent le plus difficile problème de classement et d'interprétation. S'il est rare de sous évaluer une granulation brillante, il est fréquent de surévaluer une tache lumineuse. Ces deux éléments : granulations et taches lumineuses sont habituellement faciles à distinguer des taches blanches ou jaunes mates et des points bleutés d'auto-fluorescence.

En définitive, l'analyse des montages est en général facile mais très subjective et nous exprimons nos résultats en 3 classes :

- négatif : car il n'y a rien sur le montage ou des ponctuations bleu outre mer, des fluorescences bleutées ou blanches, des formations jaunâtres ou blanchâtres mates plus ou moins abondantes.

- positif : il existe d'indiscutables granulations brillantes parfois une seule et toute petite,

- douteux : ce sont des taches lumineuses qui posent le problème d'une granulation, mais cette granulation n'emporte pas la conviction

Quelques aspects particuliers ont été rencontrés :

- des fluorescences rouges : en ponctuations vraisemblablement en rapport avec des particules de dentifrice,

- des fluorescences jaune vif et lumineuses couvrant en une nappe homogène tout le papier WHATMAN et réalisant un aspect analogue à celui obtenu

en étalant une solution de tétracycline. Nous n'avons observé que trois fois cet aspect et toujours dans des carcinomes pulmonaires. L'examen histologique n'a pas montré une extraordinaire richesse de l'expectoration en cellules néoplasiques, mais de nombreux polynucléaires. Les grandes suppurations broncho-pulmonaires, riches en polynucléaires ne nous ont jamais donné cet aspect, les étalements de leur expectoration donnent parfois une coloration vert émeraude en nappe homogène, ou dessinant de fines arborescences.

4 - LES OBSERVATIONS

Nous les rapportons dans un tableau analytique ou nous avons fait figurer après :

- le numéro de l'observation,
- le produit utilisé,
- l'aspect radiologique pulmonaire,
- les résultats de la bronchoscopie (Br) sont côtés "+" lorsqu'elle est évocatrice de carcinome, "0" lorsque le bronchoscopiste n'envisage pas la possibilité d'une lésion maligne.
- les résultats de l'aspiration (As) sont côtés "+", "±" et "0" selon que l'histologiste affirme la malignité, la suspecte ou l'élimine.
- les caractères histologiques de la tumeur ont été déterminés sur biopsie bronchoscopique, ou lorsque le malade a été opéré (Chi +) ou autopsié (aut +) par analyse de la pièce elle-même.
- dans la colonne "diagnostic", nous avons fait figurer sous le sigle

KS : les cancers certains,

K ? : les cancers non prouvés histologiquement mais vraisemblables cliniquement,

? : les diagnostics non déterminés,

Tu : la tuberculose pulmonaire,

I : les infections pulmonaires quelle que soit leur nature virale, bactérienne.... mais non néoplasique ni tuberculeuse.

- La fluorescence (Fl) est cotée "+", "+?", "0", selon la possitivité, le caractère douteux ou négatif de l'examen.

- Dans la rubrique "Concordance" (Co) nous avons marqué "+" lorsque la concordance était bonne, "0" lorsqu'il s'agit d'un faux négatif ou positif, et laissé sans appréciation les résultats de fluorescence douteuse.

N° de l'ob.	Produit	Aspect Radiologique	Br	As	Histo	Ch	Aut	Dg	Fl	Co
1	Terra	Aspergillome	0	0	K épider.	+		KS	+	+
2	Terra	Atélectasie du LID	+		K épider.			KS	+	+
3	Terra	Bronchopathie	0	0				I	0	+
4	Terra	Abcès du Nelson	0	0				I	0	+
5	Terra	Bronchopathie chronique						I	0	+
6	Terra	Mésothéliome pleural avec envahissement pulmonaire	0	0	Mésothéliome		+	KS	+?	
7	Terra	Opacité tumorale du LSD	0	0	K épider.	+		KS	+	+
8	Terra	Opacité rétractée et excavée du Nelson régressant mal sous traitement	0	0				K?	0?	
10	Terra	Pleurésie SF avec petits nodules pulmonaires	0	0				embolie	+?	
11	Terra	Suppuration bronchique	0	0				I	0	+
12	Terra	DDB connue en poussée						I	0	+
13	Terra	Opacité systématisée du LID	+		K peu diff.			KS	+	+
14	Terra	Insuffisance respiratoire						I	0	+
15	Terra	Opacité tumorale du LSD	0	+				K?	+	+
16	Terra	Opa. ronde sous clav. drt.	0	0				K?	+	
17	Terra	Hémoptysie importante chez un DDB	0	0		+		I	0	+
20	Terra	Tuberculose excavée	0	0				Tu	+	0
21	Terra	Infiltrats floconneux bilatéraux régressifs	0	0				I	+?	
22	Tetra	Opacité tumorale du LID	0	0	Embolie		+	Embolie	+	0
23	Tetra	Opacité du LSD	+	+	peu diff.			KS	+	+
24	Tetra	Opacité systématisée de la lingula	+	+	K épider.			KS	+	+
26	Terra	Polyadénopathies tumorales			Décès rapide sans autopsie			KS	0	0

n°Ob	Prod.	Aspect radiologique	Br	As	Histo.	Ch	Aut	Dg	Fl	Co
27	Terra	Opacité tumorale du LID	0	0	K épider.	+		KS	+	+
28	Terra	Pancost-Tobias	0	0	K épider.	+		KS	0	0
29	Terra	Opacité tumorale du LIG	0	0	K épi,peu diff.	+		KS	+	+
30	Terra	Opac. segm. du lobe moyen	+		K épider.	+		KS	+	+
31	Tetra	Atelectasie du LSG	+	+	K épider.			KS	+	+
33	Tetra	Atelectasie du LIG avec adénopathies hilaires	+		K épider.		+	KS	+	+
34	Terra	Opacité ronde axillaire	0	0	K diff.	+		KS	+	+
35	Trans	Infiltrat et opacités rondes multiples	0	0	K glandul. sec.		+	KS	+	+
39	Tetra	Opac. axillaire d. régres.	0	0				I	+?	
40	Tetra	Bronchopathie						I	0	+
41	Tetra	Carcinome excavé du LSD	+		K épider.			KS	+?	
42	Tetra	Carcinome excavé du LID	0	0	K épider.		+	KS	+	+
43	Tetra	Bronchopathie chronique						I	0	+
44	Tetra	Bronchopathie chronique						I	0	+
45	Tetra	Tuberculose excavée du Nelson						Tu	0	+
46	Terra	Opac. segm. du LID	0	+	K peu diff.	+		KS	+	+
48	Tetra	Opac. du Nelson inf. ou Tum.	0	0				?	+?	
50	Tetra	Atelectasie du LMD	+		K épider.			KS	+	+
51	Tetra	Opac. tumorale médiastino-pulmonaire gauche	0	0	Biopsie d'un gg. axillaire K peu diff.			KS	+	+
52	Tetra	Petit lacher de ballon de K secondaire	0	0				K2?	+	
53	Tetra	Atelectasie du LSD	+		K épider.			KS	+	+
54	Tetra	Carcinose miliaire et Op. Tum.			K épider.		+	KS	+	+
56	Terra	Staphylococcie pulmonaire	0	0				I	+?	
57	Tetra	Opacité du LSD	+	+	K épider.			KS	+	+
58	Tetra	Bronchopathie chronicue						I	0	+

N° Ob	Prod.	Aspect radiologique	Br	As	Histo.	Ch	Aut	Dg	Fl	Co
59	Tétra	Opacité rétractile du LMD	0	0				K?	0	
61	Tétra	Asthme						A	0	+ +
62	Terra	Insuffisance respiratoire						I	0	+
63	Terra	Opacité tumorale du LSG	0	0	K peu diff.		+	KS	+	+
64	Tetra	Opacité du LIG	+	+	K épider.			KS	+	+
65	Tetra	Tuberc. bilatérale ulcéro nodulaire	0	0				Tu	+?	
66	Tetra	Abcès tuberculeux du LSD	0	0				Tu	+?	
67	Terra	Opacité segmentaire du LSD	0	++	K épider.	+		KS	0	0
68	Terra	Opac. rétractile de la ling.	0	+	K épider.	+		KS	+	+
69	Tetra	Bronchopathie						I	+?	
70	Tetra	Primo infection	0	0				Tu	+?	
71	Terra	Opac. axil. gauche grossièrement arrondie	0	0				K?	0	
72	Tetra	Pneumopathie aigue de la base	0	0				I	+	0
73	Tetra	Opac. rétractile exc. du LSD	+-	+	K épider.			KS	0	0
74	Tetra	Opacité du LSG			K épider.		+	KS	+	+
75	Tetra	Dystrophie bulleuse du sommet droit infectée	0	0				I ?	0 +	+
76	Tetra	Adénopathies médiastinales		0				?	+	
77	Tetra	Pneumopathie récid. du LSD						?	+	
78	Tetra	Abcès pulmonaire	0	0				I	0	+
79	Terra	Pneumopathie segm. du LID	+		K épider.			KS	+	+
80	Tetra	Opacité hilaire gauche	+	+	K anaplasique			KS	+	+
81	Tetra	Opacité de la lingula	0	+	K peu diff.			KS	+	+
82	Terra	Insuffisance respiratoire						I	0	+
83	Tetra	Bronchopathie	0	0				I	0	+

N°Ob	Prod.	Aspect radiologique	Br	As	Histo.	Ch	Aut	Dg	Fl	Co
84	Tetra	Tuberculose nodulaire	0	0				Tu	0	+
85	Terra	Pneumopathie aigue de la base droite	0	0				I	+?	
87	Tetra	Bronchopathie aiguë						I	+?	
88	Tetra	Tub. cavitaire du nelson	0	0				Tu	0	+
89	Terra	Opacité ronde du LID	0	0	K épider.	+		KS	0	0
90	Tetra	Opac. du LSG avec adénopathie médiastinale	0	0	K peu diff	+		KS	+ ?	
91	Tetra	Pneumopathie recid. du LSD	0	0				I	+	0
92	Tetra	Suppuration bronchique						I	0	+
93	Tetra	Bronchopathie chronique						I	0	+
94	Tetra	Bronchopathie chronique						I	0	+
95	Tetra	Bronchopathie chronique						I	0	+
96	Tetra	Bronchopathie chronique						I	0	+
97	Tetra	Miliaire-antéced. de K du sein	0	0	K glandul.		+	KS	+	+
98	Terra	Tuberc. pleuro-pulmonaire	0	0				Tu	0	+
99	Tetra	Atélectasie du LID	+		K épider.			KS	+	+
100	Tetra	Tuberc. ulcére du poumon droit	0	0				Tu	+?	
102	Terra	Epanchement puriforme	0	0				I	0	+
103	Terra	Pleurésie hémorragique gauche avec opacité tumorale	0	0				K?	+	
104	Tetra	Carcinome excavé du LSD	+	+	K épider.		+	KS	0	0
105	Terra	Opac. tumorale du champ D	+-	+	K épider.			KS	+	+
106	Terra	Aspect réticulo nodulaire	+	+	[illegible]			Fib	0	+
107	Tetra	Atelectasie du LS G	+		K épider.			KS	+	+
108	Tetra	Tuberc. nodulaire et cavit.						Tu	0	+
156	Tetra	Opac. tum. de la base G excavée	0	0				K?	+	

N°Ob	Prod.	Aspect radiologique	Br	As	Histo.	Ch	Aut	Dg	Fl	Co
157	Terra	Hémithorax gauche opaque	+		K second. gland			KS	+?	
158	Tetra	Image micronodul. des 2 bases	0	+				KS	+	
159	Trans	Suppuration bronchique	0	0				I	+?	
160	Trans	Opac. floconneuse bilat. et regressive						I	+?	
161	Trans	Suppuration du LSD chez 1 DDB	0	0				I	+	0
162	Terra	Tub. ulcéro-caséeuse bilt.						Tu	0	+
163	Terra	Néo de l'amygdale et tub. pulm.			Carcinome			KS	+	+
164	Terra	Opac. hilaire gauche, persistante sous trait.	0	0				?	+	
165	Terra	Atelectasie du poumon G	+		Anaplasique			KS	+	+
166	Terra	Lacher de ballon (hyperméphrome)	0	+	A cel. claires			KS	+	+
167	Terra	Pneumopathie condensante de la lingula régressive	0	0				I	0	+
168	Terra	Poussée de bronchopathie						I	+	0
169	Tetra	Pneumomathie seg. régres						I	+?	
170	Terra	Réticulo-sarcome de l'amygdale et bronchopathie			Réticulo-. sarcome		+	KS	+?	
171	Terra	Tuberc. ulcérée du LSD						Tu	0	+
172	Terra	Poussées infect. chez un bronchopathique						I	+?	
173	Terra	Primo-infection						Tu	0	+
174	Tetra	Atelectasie du poumon G	+		K anaplasique			ks	+	+
175	Terra	Opacité hilaire G	+	+	K épider.	+		KS	+	+
176	Terra	Opacité bilaire droite	+		K épider.	+		KS	+	+
177	Terra	Opac.ronde sous clav. D	0	0	K indif.	+		KS	D	D
178	Tetra	Carcinome excavé du LIG	+		K peu dif.	+		KS	+	+

N°Ob	Prod.	Aspect radiologique	Br	As	Histo.	Ch	Aut	Dg	F_1	Co
179	Tetra	Opacité rétractile LSD	0	0				K?	+	
180	Tetra	Carcinome excavé du LIG	+	+	K épider.			KS	+	+
181	Trans	Pneumopathie aigue du LIG régressive	0	0				I	+	0
182	Trans	Adénopathie latéro-trachéale et nodules pulm. carcinome oesophagien	0	0				K?	+	
183	Terra	Tuberc. biapicale nodulaire						Tu	0	+
184	Terra	Tub. ulcéreuse et nodul LSD						Tu	0	+
185	Trans	Opac. segm. du LIG	+		K épider.			KS	+	+
186	Trans	Suppuration pleuro-pulmonaire régressive	0	0				I	0	+
187	Terra	Opacité segm. du LSD	+	+	K épider.	+		KS	+	+
188	Terra	Opacité rétractile du LSD	0	+	Biopsie pulm. K épid.			KS	+	+
189	Terra	Cancer laryng. et bronchop.			K épider.			KS	+	+
190	Tetra	Atélectasie du LID	+		K épider.			KS	+	+
191	Tetra	Suppuration pleuro-pulmonaire G régressive	0	0				I	0	+
192	Tetra	Séquelles fib. du tub.						I	0	+
193	Tetra	3 opac. rondes G : antécéd. de lobectomie supérieure d. pour cancer	0	+				K?	+	
194	Tetra	Opac. systématisée du LSD	+	+	K peu diff			KS	+	+
195	Terra	Pneumop. nécrotique du LSD persistante	0	dout.				K?	+	
196	Terra	Opac. polyexcavée du LSG adénopathie médiastinale	0	0	K peu diff	+		KS	+	+
197	Terra	Images ulcéro-infiltratives biapicales						Tu	0	
198	Terra	Bronchoalvéolite diffuse	0	0				I	+	0
199	Trans	Lobite rétractée et excavées du LSG	0	0	K épider.	+	+	KS	+	+
200	Tetra	Atelectasie du poumon G	+		K indiff.			KS	+	+

6 - RESULTATS

DISTRIBUTION DES AFFECTIONS		RESULTATS DU TEST AUX TETRACYCLINES		
		F+	F-	F±
Lésions pulmonaires malignes confirmées	60	48	7	5
Lésions pulmonaires bénignes confirmées	62	8	39	15
TOTAL DES DIAGNOSTICS CONFIRMES	122	56	46	20
Cancers pulm. vraisemblables, mais sans conf.	13	10	2	1
Lésions pulmonaires sans diagnostic	4	3		1
TOTAL DES CAS EXAMINES	139	69	48	22

Sur 139 malades, un diagnostic clinique de certitude a été acquis 122 fois.

Sur ces 122 malades, la fluorescence est 20 fois douteuse (16 %), soit 74 % de résultats exprimés en positif ou négatif.

- une fluorescence positive correspond 48 fois/ 56 (86 %) à un carcinome. Elle est faussement positive dans 8 cas, soit 14 %.

- une fluorescence négative correspond 39 fois / 46 (85 %) à une lésion bénigne. Elle est faussement négative dans 7 cas, soit 15 %.

- une fluorescence douteuse correspond 15 fois / 20 (75 %) à une lésion bénigne et 5 fois sur 20 (25 %) à une lésion maligne.

Sur nos 122 malades, 48 examens positifs et 39 négatifs constituent 87 cas concordants, soit 71 % de résultats satisfaisants représentant la valeur diagnostique de la méthode. Dans les 35 cas restants :

- 20 sont ininterprétée : 16 %
- 7 faussement négatifs : 6 %
- 8 faussement positifs : 7 %

Sur 60 lésions malignes certaines, le test en a reconnu 48, soit 80 % et méconnu 12 soit 20 % dont 12 % de faux négatifs et 8 % d'ininterprétés.

Les pourcentages sont semblables à ceux des 13 lésions vraisemblablement malignes mais sans confirmation histologique où nous avons :

76 % de +

16 % de -

et 8 % de +?

Ces résultats sont à comparer à ceux de la littérature.

I (personnel)

2 (Hiduchenko)

3 (Veran).

		1	2	3
VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA METHODE	Concordance du test et de la clinique	71%	80%	77%
	Faux résultats	13%	7%	23%
	Test douteux	16%	13%	
POURCENTAGE DE CONCORDANCE D'UNE FLUORESCENCE	Lésions malignes reconnues par la fluorescence	80%	84%	85%
	Lésions bénignes reconnues par la fluorescence	63%	77%	70%
	+ avec 1 lésion maligne	86%	84%	70%
	+ Faux positifs	14%	16%	30%
	- avec 1 lésion bénigne	85%	100%	80%
	- faux positifs	15%	0%	20%
	+ avec 1 lésion maligne	25%	60%	
	+ -avec 1 lésion bénigne	75%	40%	

6- COMMENTAIRE

La valeur diagnostique de la méthode est comparable dans les trois séries et témoigne de la reproductibilité de la méthode : pourcentage similaire de résultats concordants (entre 70 et 80 %) et de résultats discordants (entre 20 et 29 %). Quelques divergences apparaissent avec la série de VERAN, ces divergences sont artificielles car cet auteur n'individualise pas "de classe de douteux".

Une méthode reproductible qui donne 70 à 80 % de résultats concordants ne peut être considérée comme négligeable surtout lorsque sa réalisation est aussi simple, ne nécessitant ni installation particulière, ni matériel onéreux. Cependant, elle est loin d'avoir une valeur absolue, elle a ses limites et ses échecs.

- LES FAUX NEGATIFS (15 %)

Si l'on admet que la fluorescence a comme substrat la présence dans l'expectoration de cellules malignes desquamées, les faux négatifs peuvent se concevoir comme des carcinomes à expectoration pauvre en cellules carcinomateuses, soit par faible exfoliation, ou par siège périphérique de la tumeur. La nature histologique du cancer ne semble pas entrer en ligne de compte, il nous a été donné d'observer la fluorescence dans toutes les formes histologiques du cancer pulmonaire, et les quelques cancers secondaires que nous avons testés nous ont donné aussi des résultats positifs.

		-	B+	F+	F?
CARCINOMES PULMONAIRES PRIMITIFS 53	Epidermoïde mature différencié	35	29	5	1
	Epidermoïde mature peu différencié	11	10		1
	Epidermoïde indifférencié	3	2	1	
	Epidermoïde anaplasique	3	3		
	Epidermoïde indéterminé	1		1	
CARCINOMES PULMONAIRES SECONDAIRES 4	Glandulaire	3	2	1	
	Cellules claires	1	1		
AUTRES TUMEURS MALIGNES 3	Carcinomes de l'amygdale	1	1		
	Reticulo-sarcome de l'amygdale	1			1
	Mésothéliome	1			1

Dans notre expérience, ce sont les carcinomes pulmonaires non visibles en bronchoscopie qui nous ont donné le plus fort pourcentage d'erreurs, en particulier les opacités rondes intra-parenchymateuses.

		Br	Asp	Chir	Aut	FL
Obs. 6	Mésothéliome pleural avec envahissement pulmonaire	0	0		+	+?
Obs.26	Polyadénopathies tumorales entraînant la mort par compression médiastinale	0	0			0
Obs. 28	Syndrome de Pancoast Tobias par carcinome épidermoïde	0	0	+		0
Obs. 41	Carcinome épidermoïde excavé du LSD	+				+?
Obs. 67	Opacité segmentaire du LSD	0	+	+		0
Obs. 73	Opacité rétractile et excavé par carcinome épidermoïde du LSD	+-	+			0
Obs. 89	Opacité ronde du LID : carc. épider.	0	0	+		+?
Obs. 90	Opacité ronde du LSG avec adénopathie médiastinale carcinome épidermoïde peu différencié	0	0	+		+?
Obs. 104	Carcinome épidermoïde du LSD	0	0		+	0
Obs. 157	Carcinome glandulaire secondaire	+				+?
Obs. 170	Réticulosarcome de l'amygdale					+?
Obs. 177	Opacité tumorale par carcinome indif.	0	0			0

Mais déduire que la fluorescence dépiste surtout les cancers que la bronchoscopie affirme est inexact, c'est ignorer en effet l'apport de la fluorescence dans le diagnostic du cancer non bronchoscopique et non confirmé histologiquement, de ces 13 cancers vraisemblables dont nous n'avons jamais tenus compte dans nos résultats faute de certitude.

	F +	F -	F ?
60 carcinomes certains	48(80%)	7(12%)	5(8%)
13 cancesrs vraisemblables mais non confirmés histologiquement	10(76%)	2(16%)	1(8%)

Une simple comparaison des pourcentages de ce tableau (déjà cité p.28 montre que les chiffres de positif, négatif et douteux sont assez voisins entre les cancers certains le plus souvent bronchoscopiques, et les cancers vraisemblables non bronchoscopiques.

Ni le siège du cancer, ni sa nature histologique ne nous paraissent expliquer valablement l'existence de ces faux négatifs, aucun d'entre eux n'a été étudié macroscopiquement en fluorescence, peut être s'agissait-il de tumeurs non fluorescentes ? Aucun de ces faux négatifs ne prenait de protecteur gastrique, cause parfois de malapsorption de l'antibiotique. Enfin, une cause de faux négatifs a été avancée par PASTOR et C° : la présence de sang dans l'expectoration, nous ne confirmons pas cette notion, plusieurs fluorescences positives ont été observés dans des expectorations hémoptoïque.

- LES FAUX POSITIFS (14 %)

Ce pourcentage trop important constitue la plus lourde charge contre la méthode. Les faux positifs ont été observés dans des processus variés :

		F+	F-	F?
Maladies chroniques non spécifiques du poumon bronchopathie, asthme, fibrose, emphysème :	26	1	21	4
Tuberculoses pulmonaires	15	1	10	4
Pneumopathies aigues	5		11	4
Staphylococcie	1			1
Pneumonies	3	3		
Broncho-alvéolite	1	1		
Broncho-pneumonie	1			1

		F +	F -	F ?
Embolies pulmonaires	2	1	1	
Abcès du poumon	2		2	
Suppurations pleuro-pulmonaires	3		3	
Dilatations des bronches	3	1	2	
TOTAL	62	8	39	15

- Dans une tuberculose excavée bacillifère,

. 1 embolie pulmonaire réalisant radiologiquement une opacité arrondie pseudo-tumorale,

. 3 affections aigues de type pneumonique dont une s'accompagnait d'une urémie à 1,25 g.

. 1 staphylococcie et une broncho-alvéolite,

. 1 poussée bronchorrhéique chez un bronchopathique chronique

. et 1 dilatation des bronches.

La fluorescence dans l'expectoration a été PERSISTANTE sur les trois examens successifs dans la moitié des cas, toujours SIGNIFICATIVE car brillante et métallique.

L'infection broncho-pulmonaire peut ainsi donner d'une façon NON EQUIVOQUE des aspects positifs, ce qui ne saurait étonner puisque divers travaux expérimentaux et observations cliniques ont montré la fluorescence de foyers infectieux. HIDUCHENKO a des faux positifs dans 1 emphysème, 1 poumon cardiaque, 1 pneumonie.

- les trois pneumonies qu'il nous a été donné de tester sont toutes les trois positives et représentent dans notre expérience la plus lourde cause d'erreurs. Deux d'entre elles constituent même nos plus beaux montages positifs, par l'abondance des granulations et leur intensité.

- la plupart de nos malades non cancéreux sont des infectés bronchiques, et parfois de grands suppurants bronchiques ou des tuberculeux. S'il nous a semblé exister souvent une relation entre la fréquence des examens douteux, l'importance d'une auto-fluorescence bleue et le degré de la suppuration bronchique ou de la destruction parenchymateuse, cette relation n'est

pas constante et n'explique pas la positivité de notre bronchopathie et de notre DDB qui ne prennent pas du tout place parmi les plus infectés : les dilatations des bronches, les suppurations pleuro-pulmonaires nous ont donné des examens souvent négatifs. Nos tuberculeux présentent souvent d'importantes lésions ulcéreuses pulmonaires, la fluorescence une fois positive est souvent douteuse ainsi que d nos abcès du poumon à pyogène. Si l'on peut dire que l'embolie partage avec les pneumonies, staphylococcies et la tuberculose " l'hépatisation" et la broncho-alvéolite avec les bronchopathies "l'inflammation bronchique", ces différents états sont cependant loin de constituer un tout homogène tant par leur lésions anatomique que par leur physiopathologie.

- mais les faux positifs ne sont pas toujours aussi faux qu'ils en ont l'air, car deux de nos faux positifs (une pneumonie et la tuberculose) ont développé, dans les six mois qui ont suivi, un vrai cancer broncho-pulmonaire.

- dans tous les faux positifs sauf un (urémie), nous n'avons pas retrouvé les causes d'erreurs habituellement signalées : insuffisance rénale, prise de composé contenant de la Riboflavine, mais nous ne pouvons pas éliminer formellement une fausse fluorescence induite par un produit X. HIDUCHENKO dans sa série élimine deux cas présentant une fluorescence avant toute antibiothérapie. A tort, nous n'avons jamais fait ces examens de contrôle qui doivent faire partie de la pratique du test, et en l'absence desquels on ne peut affirmer que la fluorescence observée soit induite par la tétracycline.

- la majorité des auteurs appliquant cette méthode à l'étude des carcinomes gastriques ont insisté sur la nécessité d'un délai de 36 h. entre la dernière prise d'antibiotique et le prélèvement. Notre prélèvement le 5ème jour se faisait sous traitement, celui du 6ème après 12 h. d'arrêt et celui du 7ème jour après 36 h. d'arrêt. L'existence d'un montage présentant une fluorescence quelle que soit sa situation horaire dans l'ensemble des prélèvements nous a fait considérer l'examen comme positif. Si nous nous en étions tenus pour juger de la positivité de l'examen au seul montage du 7ème jour, nous aurions eu 5 faux positifs, au lieu de 8 (9 % au lieu de 13 %) et 15 faux négatifs au lieu de 7 (25 % au lieu de 12 %).

Respecter le délai de 36 h. diminue incontestablement le nombre de faux positifs sans les éliminer. Mais limiter le test à un seul examen de crachats nous semble exposer la méthode à une dangereuse recrudescence de faux négatifs. Sur dix carcinomes certains la persistance d'une expectoration fluorescente a atteint dans :

- 1 cas : 8 jours après la dernière prise d'antibiotique,
- 1 cas : 7 jours,
- 3 cas : 6 jours,
- 4 cas : 5 jours,
- 1 cas : 4 jours.

La nécessité de modifier notre protocole d'examen est donc évidente et nous nous proposons de poursuivre cette expérimentation sur les bases suivantes : trois prélèvements trois jours de suite à la 36ème, 60ème et 84ème heure après l'arrêt du traitement. Pour ne pas allonger la durée de l'épreuve, nous remplacerons la prise orale des cyclines par l'injection intra-musculaire de 250 mg de tétracycline deux fois par jour pendant deux jours, ce qui nous donnera par ailleurs la certitude qu'une dose suffisante d'antibiotique a été administrée.

7 - LE SUPPORT DE LA FLUORESCENCE

Dans cinq carcinomes et dans cinq bronchopathies, nous nous sommes efforcés de préciser la nature histologique des formations fluorescentes. Des expectorations ayant montré une fluorescence positive, des taches lumineuses ou des fluorescences bleues ont été étalées sur lame, fixées à l'alcool-éther tamponné à pH 7 puis observées macroscopiquement en ultra-violet : nous avons ainsi trouvé 14 granulations, 16 taches lumineuses, 7 fluorescences bleues que nous avons marquées afin de les retrouver après coloration de Papanicolaou qui efface la fluorescence.

- les fluorescences bleutées correspondent le plus souvent à des lambeaux d'épithélium cylindrique bronchique normaux. En microscopie ultra-violette, la fluorescence est diffuse, d'intensité inégale selon les cellules, toujours prédominante au niveau du cytoplasme. La fluorescence bleutée est la traduction de l'auto-fluorescence normale des tissus.

	Epithélium cylindrique	Epithélium épidermoïde métaplasique	Lambeaux néoplasiques	Débris nécrotiques	Amas puriforme avec polynucl. et histiocytes
14 granulations brillantes	1	1	8	3	1
16 taches lumineuses	2	5			9
7 fluorescences bleues	6	1			

- les taches lumineuses : le plus souvent, il s'agit d'amas puriformes contenant des cellules macrophagiques et des polynucléaires. La fluorescence prédomine toujours dans le cytoplasme des macrophages, marque d'une façon homogène mais moindre les polynucléaires, et irrégulièrement les débris nécrotiques. Une tache lumineuse correspond souvent aussi à un épithélium épidermoïde métaplasique normal, d'autant plus lumineux qu'il est moins altéré. La fluorescence s'observe uniquement dans le cytoplasme cellulaire. Les taches lumineuses s'observent surtout dans les suppurations : la tuberculose, les pneumopathies aiguës et les bronchopathies nous en ont donné de nombreux exemples.

- les granulations brillantes : il s'agit le plus souvent de petits lambeaux de carcinome et la fluorescence illumine d'une façon homogène le cytoplasme cellulaire en respectant les noyaux qui restent sombres. Mais les granulations brillantes sont dans notre expérience les éléments qui couvrent histologiquement le plus de choses, puisque nous les avons observées dans un lambeau d'épithélium cylindrique normal, dans un fragment d'épithélium épidermoïde métaplasique apparemment normal dans des amas de débris cellulaires et des amas puriformes semblables à ceux des taches lumineuses. Des granulations brillantes sont souvent le fait de fragments néoplasiques, et TITUS et C° ont montré que la destruction des éléments cellulaires pouvait laisser persister la fluorescence. Il n'est pas étonnant qu'un tissu mé-

taplasique de régénération donne la même fluorescence que les tissus malins, mais il ne la donne pas très souvent dans les bronchopathies. S'agit-il d'une erreur d'interprétation : ce tissu métaplasique apparemment normal était-il déjà fonctionnellement néoplasique. La fluorescence brillante d'un épithélium cylindrique normal est peut être l'illustration de cette propriété qu'ont tous les tissus de devenir transitoirement fluorescents après tétracycline.

8 - LA FLUORESCENCE MACROSCOPIQUE

Nous avons recherché la fluorescence sur 10 pièces chirurgicales ou autopsiques. Trois d'entre elles n'avaient pas été préparées par la tétracycline, et n'étaient pas fluorescentes.

- un carcinome pulmonaire primitif très nécrotique ayant reçu 5 g. de tétracycline deux semaines avant son décès n'était pas fluorescent, mais la plèvre siège d'un épanchement hémorragique était parsemée d'un piqueté fluorescent au niveau de son feuillet viscéral.

- un carcinome secondaire très étendu, ayant donné une fluorescence positive dans l'expectoration, n'était pas fluorescent à l'autopsie six jours après tétracycline.

- un carcinome pulmonaire de la bronche lobaire inférieure gauche ayant donné une fluorescence dans l'expectoration, n'était pas fluorescent. Mais, il recevait depuis deux semaines un traitement antimitotique associant caryolysine, vincaleucoblastique et méthotrexate.

Les 4 carcinomes broncho-pulmonaires restants dont un, très nécrotique, étaient tous fluorescents, mais d'une façon variable : un discrètement, deux moyennement, un intensément, tous avaient un examen de crachats positif et reçurent de la tétracycline à titre pré-opératoire pendant les 4 jours précédant l'intervention. L'envahissement ganglionnaire médiastinal de deux d'entre eux n'était pas fluorescent. Histologiquement, ces tumeurs étaient des carcinomes épidermoïdes différenciés et matures. Leur tranche de section montrait une fluorescence irrégulièrement répartie, jamais homogène distribuée en petites ponctuations. De nombreux examens histologiques après coupe à la

congélation, marquage des aires fluorescentes en ultra-violet, puis coloration de routine, n'ont jamais permis d'individualiser nettement des différences morphologiques entre les aires fluorescentes et celles qui ne l'étaient pas.

oOo

- V -

AUTRES APPLICATIONS

1 - Dans un seul cas de carcinome bronchique ne crachant pas nous avons fait une recherche de la fluorescence dans le liquide de tubage gastrique. Cette méthode a donné à COLMORE et ses collaborateurs (12) de bons résultats, mais ce fut pour nous un échec.

2 - 18 liquides pleuraux ont été examinés :

- dans 6 pleurésies séro-fibrineuses tuberculeuses et 2 pleurésies cardiaques, la fluorescence du liquide pleural a été négative.

- dans 3 pleurésies malignes secondaires à un carcinome bronchique et confirmées dans 1 cas à l'autopsie et dans 2 cas à la biopsie pleurale, la fluorescence est positive.

- Dans 1 mésothéliome pleural vérifié à l'autopsie, mais à biopsie pleurale négative et cytologie du liquide douteuse, la fluorescence est positive.

- Dans 6 pleurésies vraisemblablement malignes et secondaires à un cancer bronchique, avec biopsie pleurale négative, et cytologie pleurale positive dans 3 cas, la fluorescence est positive 5 fois, négative 1 fois.

		F +	F-	F?
Pleurésies tuberculeuses	6		6	
Pleurésies cardiaques	2		2	
Pleurésies malignes certaines	4	4		
Pleurésies malignes vraisemblables	6	6		
TOTAL	18			

3 - 12 liquides d'ascite ont été examinés :

- Dans 7 ascites cirrhotiques et 2 cardiaques, la fluorescence est négative.

- Dans 3 ascites malignes (un hépatocarcinome, un adénocarcinome de l'ovaire, un cancer colique), 3 fluorescences positives.

- Dans 1 ascite chronique vraisemblablement maligne mais sans confirmation, la fluorescence est négative.

4 - 8 frottis cervicaux nous ont donné :

- Dans 2 carcinomes du col, 2 fluorescences positives,

- Dans 6 cervicites inflammatoires, 6 négatifs.

L'utilisation de ce test dans les épanchements pleuraux ou ascitiques nous a semblé après SANDLOW et C° d'un réel intérêt car le diagnostic de leur malignité est souvent difficile, mais nos observations ne sont pas suffisamment nombreuses pour juger la méthode. Dans les carcinomes utérins, le test est sans intérêt, il peut être utilisé mais la cytologie est une méthode plus rapide et plus satisfaisante.

oOo

- VI -

CONCLUSIONS

1 - Le phénomène découvert par RALL, LOO, LANE, KELLY, d'une fluorescence brillante, jaune et persistante dans les tumeurs malignes, induite par les tétracyclines et révélée en lumière ultra-violette, a reçu de nombreuses confirmations expérimentales et cliniques. Mais, différents travaux ont également précisé son manque de spécificité. Toutes les tumeurs malignes ne deviennent pas fluorescentes, et diverses lésions inflammatoires peuvent le devenir. Enfin, le mécanisme, du phénomène demeure inconnu, on ne sait pas très bien ce que l'on marque ni pourquoi.

2 - Les applications cliniques du test aux tétracyclines demeurent peu nombreuses. La mieux connue, car la plus étudiée, est son application au diagnostic des tumeurs malignes de l'estomac dont l'intérêt ne s'est pas encore imposé : les résultats publiés par divers auteurs sont divergents, remarquables pour certains, nuls pour d'autres. Son application au diagnostic peropératoire des tumeurs malignes semble être abandonnée et son utilisation en endoscopie est peu prospectée.

3 - Nous avons étudié les services que pouvait rendre la méthode en pneumologie en examinant en ultra-violet après tétracycline les crachats trois jours de suite de 139 malades atteints d'affections pulmonaires diverses, dont 60 carcinomes. Le diagnostic clinique de certitude a été acquis dans 122 cas sur lesquels la fluorescence a pris parti 102 fois (20 fluorescences douteuses).

Sur ces 102 cas, une fluorescence positive correspond dans 86 % des cas à une lésion maligne, mais elle est faussement positive dans 14 % des cas. Une fluorescence négative correspond dans 85 % des cas à une lésion bénigne, mais elle est faussement négative dans 15 % des cas. Enfin, classer la fluorescence est difficile dans 16 % des cas et nous avons préféré pour ces cas difficiles faire un groupe de douteux qui correspond dans 3/4 des cas à une lésion bénigne et 1/4 des cas à une lésion maligne.

La valeur diagnostique de la méthode est dans notre expérience de :

- 71 % de résultats concordants,
- 41 % de résultats douteux, ininterprétés,
- 6 % de faux négatifs,
- et de 7 % de faux positifs.

Les résultats sont semblables à ceux d'HIDUCHENKO et de VERAN. La méthode est donc reproductible, de réalisation facile et de lecture simple. Elle permet une approximation du diagnostic confirmée dans 3/4 des cas, mais le pourcentage trop important de faux positifs ote beaucoup de son intérêt à un test qui compte cependant dans notre pratique des succès certains. Les succès engagent à rechercher une méthode de réduction des faux positifs :

- en faisant systématiquement un test avant tétracycline afin d'éliminer les "fausses fluorescences"
- en respectant le délai de 36 h. nécessaire aux tissus sains pour perdre leur fluorescence,
- en modifiant le pH des montages.

4 - Une extension du champ d'application de ce test doit être envisagée et les premiers résultats acquis, tant dans notre expérimentation que dans la littérature, dans le diagnostic de malignité des épanchements pleuraux et péritonéaux semblent intéressants.

Enfin, quel que soit le devenir de ce test des tétracyclines, il a rénové l'étude de la fluorescence des tissus, montré les particularités métaboliques des tumeurs malignes, leur aptitude à fixer et à concentrer certains corps. Il constitue la base d'une nouvelle modalité d'exploration, encore incertaine dans son mécanisme et dans ses résultats, mais susceptible de perfectionnement.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Pr KOURILSKY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABERLE (S)

The tetracycline fluorescence test in the differential diagnosis of gastric disease.
Gastroenterology 1963, 44, 813.

2 - AKERMAN (NB), Mc FEE (AS)

Tetracycline fluorescence in benign and malignant tissue.
Surgery 1963, 53, 247-252

3 - ATAY (H), SALEPCIOGLU (A)

On the diagnosis of the cancer of oesophagus and stomach by fluorescence of tetracycline group of antibiotic
Turkish medical association - séance du 16.1.62

4 - BERNHARD (H), KILLIAN (JJ)

Gastric washings as a jounce of malignant cell from bronchial secretions.
JAMA 1963, 183, 485

5 - BERK (JE), KANTOR (SM)

Dimethylchlortetracycline induced fluorescence of gastric sediment
JAMA 1962, 179, 997-1000

6 - BOTTIGER (LE)

On the distribution of tetracycline in the body
Antibiot. Chemothen (NY), 1955, 5, 332-334

7 - BURROWS (D)

Fluorescent test for skir malignancy
Arch. of derm. 1964, 90, 44

8 - CABRERA (A), JURANDO (J), de la PAVA (S), PICKREN (JW)

Tetracycline fluorescence of some human tumors,
NY, States J. of med. 1964, 64, 981-984

9 - CARTER (RL), FLYOD (CS), COHN (JR)

Tetracycline fluorescence in tumors and colon washings
S. FORUM, 1962, 13, 96-97

10 - CHRETIEN (J), ROUSSEL (G)

Dans pneumophtisiologie : cytologie de la sécrétion bronchique et cancer bronchique.
Vie médicale (évolution médicale en thérapeutique) 1964, 45, 72

11 - XIIIème Congrès de l'association internationale pour l'étude des bronches.

12 - COLMORE (JP)

American thoracic society
25 mai 1964

13 - DUNN (AL), ESKELSON (CD), Mc LEAY (JF), OGBORN (RE)

A biologicas study of a radioactive product obtained from iodinating tétracycline.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1960, 104, 12-13

14 - DUPUY (R)

La gastroentérologie en 1964
Revue du praticien 1964, XV, 1611

15 - ESQUIVEL (E), BUSH (IM), WHITMORE (WF)

Tetracycline fluorescence of urinary sediments
Cité par WILLET et C° (37)

16 - FOUQUET (J), CATELIN (G), DENIS (J), DUSART (P)

Possibilité du cyto-diagnostic dans les tumeurs pulmonaires
Presse Médicale 1964, 72, 1193-1197

17 - FREUD (M), PAULO (D)

Comparison of tetracycline - induced fluorescence test and exfoliative cytologie of gastric content.
The. Am. j. of Dig. disease 1965, 10, 758

18 - GONAZE (A), CASTAING (J), ROUGAUD (M), SALLES (M), SANTINI (JJ) JOBAR

La fluorescence induite par les tétracyclines dans les tumeurs intracraniennes.
Neuro-chirurgie 1965, II, 217-224

19 - GROSSMAN

Cité par KLINGER et KATZ (23)

20 - HAHN, PEDERSEN (A), DREWES (V), JESTING (E)

Gastric sediment fluorescence after administration of tetracycline.
Acta médica Scand. 1963, 174 - 643-666.

21 - HAKKINEN (I), HARTIALA (K)

Fluorescence of tetracycline in experimental ulcers and regenerating tissue inguries.
Ann. Med. Exp. Biol. 1959, 37, 115-117

22 - HIDUCHENKO (K)

Tetracycline induced fluorescence.
Am. Rev. of resp. dis. 1965, 91, 610

23 - KLINGER (J), KATZ (R)

Tetracycline fluorescence in the diagnosis of gastric carcinoma
Gastroenterology 1961, 41, 29-32

24 - LACKO (L), KORINEK (J), BUHGER (M)

The interaction of antibiotics of the tetracycline type with lipoproteins
Clin. Chim. Acta. 1959, 4, 800-803

25 - LEAY (Mc)

Tetracyclina fluorescence of body tissues and tumor tissues
Nutrition Rev. 1958, 16, 244

26 - LEAY (JF)

The use of systemic tetracycline and ultra-violet detection in cancer detection. A prelimiary report
Am. J. of Surgery 1958, 96, 415-419

27 - LEAY (JF), WALSKE (BR), OGBORN (RE)

Tetracycline in tumor
S. Forum 1960, 11, 79

28 - LEAY (JF), WALSKE (BR)

Tetracycline fluorescence in bone lesions. Pre operative tetracycline administration for the identification of abnormal tissue during operation and tetracycline concentration in certain bone lesions.
J. Bone et Joint Surg. 1960, 42 A, 940-944

29 - LIPNIK (MJ)

Rapid fluorescent screening test for skin malignancy
Arch. of dermat. 1963, 87, 575-583

30 - LIPSON (RL), BALDES (EJ), OLSEN (AM)

The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection
J. Nat. Cancer Inst. 1961, 26

Hematoporphyrin derivateve : a new aid for endoscopie detection of malignant disease
J. Thorac. et Cardio. vas. Surg. 1961, 42, 623

31 - LOO (TL), TITUS (ED), RALL (DP)

Nature of fluorophore localizing in tetracycline, treated mouse tumor
Science 126, 253, 1957

32 - MALECK (P), KOLC (J)

Penetration of chlortetracycline into tissue affected by pathological changes
Antibiot. et chemother 1960, 10, 448-450

- MALEK (P), ZATAVA (V), ZAK (F), KOCVARA (S), KOLC (J)

Distribution and retention of tetracycline analogue in kidney tissue in some pathological conditions.
J. Urol. 1963, 80, 784

- MALEK (P), KOLC (J), ZASTAVA (V), ZAK (F), PELESKA (B)

Fluorescence of tetracycline analogue fixed in myocardial infarction
Cardiologia (Basel), 1963, 42, 303

- MALEK (P), PAMMER (J), ZASTAVA (V), PISA (Z)

The diagnostic signifiance of fixation of tetracycline antibiotics in infarcted myocardium
Cor. et VASA, 1965, 7, 125-130

33 - MILCH (R), RALL (D)

Bone localisation of the tetracycline
Journ. Nat. Cancer Inst. 1957, 19, 87-90

34 - PASTOR (MF) JORGE (R), Cesar CASO (CA)

La semana medica 1963, 123, 1140-1142
Nouveau signe du cancer bronchique. La fluorescence provoquée de l'expectoration. PH 1964, 72, 2722

35 - PHILLIPS (JW), COBB (EG), RICHARDS (V)

Deposition and retention of tetracycline in cancer
Am. J. Surgery, 1960, 100, 384-388

36 - RALL (D), LOO (TL), LANE (M), KELLY (MG)

Appearence and persistence of fluorescent material in tumor tissue after tetracycline administration.
J. Nat. Cancer Inst. 19, 79, 1957

37 - SANDLOW (LJ), ALLEN (HA), NECHELES (H)

Use of tetracycline fluorescence in detection of gastric malignency
Ann. Int. Med. 1963, 58, 409-502

38 - SANDLOW (LJ), NECHELES (H)

Tetracycline fluorescence in detecting malignency
JAMA 1964, 189, 363-365

39 - SEVELIUS (H), SIMMERSON (G), COLMORE (JP)

Tetracycline fluorescence in bronchogenic carcinoma and chronic pulmonary disease
J. OKLAHOMA Medical Ass. 1963, 56, 578

40 - SHERMAN (NH), CHRYSSANTOU (C), SOKOFF (WH), MININBERG (CD), BECKMAN, WEINGARTEN (M)

Tetracycline fluorescence in the diagnosis of gastric carcinoma
Gastroenterology 1963, 45, 84-89

41 - VASSAR (PS) SAUNDERS (AM), CULLING (CFA)

Tetracycline ultra-violet fluorescence in bladder carcinoma
Cancer 1964, 17, 1528-1532

42 - VERAN (P), COTTIN (S), BODIN (G)

Résultat préliminaire de l'étude de la fluorescence des prélèvements biologiques après administration de cycline dans les cancers.
Journal de Médecine de Nantes 1965, 5, 181-182

43 - WILLET (F), WHITMORE (TR), BUSH (IM), ESQUIVEL (E)

Tetracycline ultra-violet fluorescence in bladder carcinoma
Cancer 1964, 17, 1528-1532

44 - WORSLEY

Critical evaluation of the tetracycline fluorescence test in the diagnosis of gastric carcinoma
Canad. Med. Asso. J. 1963, 88, 1272

45 - YESNER (R)

Fluorescence of exfoliated tumor cells in sputum following tetracycline therapy in lung cancer
In médical research in the veteran administration : vol II, Washington DC, US Governement printing office 1959, 204

46 - Médecine et Hygiène

Le test à la tétracycline dans le diagnostic du cancer gastrique
Med. et Hygiène 1964, n° 627, 101

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90